

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Bickenbach

Die thromboembolischen Erkrankungen und
deren Behandlung in den Jahren 1947 bis 1957
an der 1. Frauenklinik der Universität München

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
WOLFRAM FISCHER
aus München

1959

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München.
(Direktor: Professor Dr. Bickenbach)

Die thromboembolischen Erkrankungen und deren Behandlung
in den Jahren 1947 bis 1957 an der 1. Frauenklinik der
Universität München.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin ver-
faßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-
Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfram Fischer

aus

München

1959



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität.

Referent: Priv. Doz. Dr. J. Breitner.

Korreferent: Prof. Dr. W. Bickenbach.

Dekan: Prof. Dr. H. Schwiegk.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.9.59.

G l i e d e r u n g .

A. Einleitung.

B. I. Physiologie der Blutgerinnung.

II. Ursachen der Thrombenentstehung: Pathogenese.

III. Pathologie: Morphologie und Histologie des Thrombus.

IV. Lokalisation der Thromben.

V. Thrombose als Krankheit:

a) Einteilung, b) Definition.

VI. Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen:

a) Konservative Therapie.

b) Moderne Prophylaxe und Therapie.

VII. Therapie und Prophylaxe von thrombotischen Geschehen an der I. Frauenklinik der Universität München.

C. Statistik.

I. Prozentuales Auftreten der thromboembolischen Erkrankungen in den einzelnen Jahren von 1947 - 1957.

II. Vergleich der 3-Jahresgruppe 1947 - 1949 mit jener 1950 - 1956.

III. Die Häufigkeit thrombotischer Geschehen von 1947 - 1956 graphisch dargestellt.

IV. Behandlungsdauer der thromboembolischen Erkrankungen.

V. Vergleich der Embolienmortalität mit der Gesamtmortalität bzw. der Mortalität auf Grund anderer Ursachen.

VI. Thrombotische Morbidität nach Laparatomien und vaginalen Operationen.

D. Zusammenfassung und Gesamtergebnis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555228_0039

A. Die Bedeutung der Thrombosen und Embolien liegt trotz ihres relativ seltenen Vorkommens in der großen Gefahr eines infausten Ausgangs, wenn nicht oder unzureichend behandelt wird und im Auftreten der Spätfolgen bei zunächst komplikationslos abgeheilten Thrombosen. Diese schlechte Prognose hat in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit aller medizinischen Fachrichtungen auf dieses Problem gelenkt.

Die Gefahr der Thrombosebildung mit anschließender Lungenembolie liegt besonders auf chirurgischem und gynäkologischem Sektor. Deshalb sollte jedes Krankenhaus über Ärzte verfügen, die in der Lage sind, Thrombose und Embolie in einer, dem heutigen Wissen voll gerecht werdenden Weise, zu diagnostizieren und zu behandeln. (Matis und Naegeli).¹

Besondere Beachtung verdient das Auftreten thromboembolischer Erkrankungen - Thrombophlebitis, Thrombose und Embolie - im postoperativen Krankheitsverlauf. Der nach jeder Operation darniederliegende Kreislauf, die gerinnungsfördernden Umstände durch die Traumasetzung im Operationsbereich, das damit verbundene Ansteigen von Prothrombin und Gewebsthrombokinasen im Blut, bedingen teils physikalisch, teils gerinnungsphysiologisch eine Anfälligkeit der Patienten für thrombotische Geschehen.

In der Frauenheilkunde ist dabei zu berücksichtigen, daß in der Gestation zahlreiche funktionelle und organische Veränderungen auftreten, durch welche unter gewissen Umständen eine Thromboembolie begünstigt werden kann. (Runge und Hartert).

Die Tatsache also, daß in der postoperativen Phase und während der Gestation gesunde bzw. in der Genesung befindliche Menschen von einer solchen Erkrankung heimgesucht werden können, unterstreicht die Wichtigkeit einer thromboembolischen Prophylaxe und einer wohlgedachten Therapie.

¹Matis und Naegeli: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. (1955)

Die Therapie thromboembolischer Geschehen erschien noch Mitte der 30er Jahre alles andere als aussichtsreich und erschöpfte sich praktisch in rein symptomatischen Maßnahmen. Damals standen die Ärzte der Embolie und dem Embolietod als Folgeerscheinungen der thrombotischen Erkrankung noch recht hilflos gegenüber. Es waren keine wirksamen Waffen gegen die schwerste Komplikation einer Thrombose vorhanden. Das Auftreten einer Embolie und des Embolietodes wurde gleichsam als unabwendbarer Schicksalsschlag empfunden und hingenommen.

Durch die Entdeckung der Antikoagulantien als Therapeutika und anderer zur Prophylaxe geeigneter, antithrombotischer Mittel war man in der Emboliebekämpfung um ein gutes Stück vorwärts gekommen. Eine genaue Dosierung und sofortige Applikation antikoagulierender Substanzen können beim Auftreten einer Embolie dieser zumeist Einhalt gebieten oder zumindest einen schweren Verlauf verhindern. Der Arzt steht diesem schwersten thromboembolischen Geschehen nicht mehr machtlos gegenüber.

B. Im Folgenden soll nun auf die gerinnungsphysiologischen Ursachen einer Thrombose auf ihre Pathogenese und Pathologie und auf die Thrombose als Krankheit eingegangen werden.

I. Unter bestimmten Umständen entstehen aus dem Blute feste Bildungen, die alle in ihm vorkommenden Bestandteile, also Blutplättchen, Leukozyten, Lymphozyten und rote Blutkörperchen enthalten können. Die Hauptrolle bei der Blutgerinnung spielt aber der aus dem Blute ausfallende Faserstoff, das Fibrin.

Fibrin stellt das Gerinnungsendprodukt dar. Es bildet ein dichtes Filzwerk feinsten Fäden und entsteht durch Ausfällung des im Serum gelöst vorhandenen Fibrinogens über die Zwischenstufe des Profibrins (Apitz). Die Ausfällung kommt zustande unter dem Einfluß eines Stoffes, der im normalen Serum nicht vorhanden ist, des Thrombins. Dieses entsteht erst aus dem im normalen Blutplasma enthaltenen Prothrombin, welches bei Anwesenheit von Vitamin X in der Leber gebildet wird. Prothrombin wird unter Einwirkung der aus dem Blute, besonders den Plättchen, aber auch dem Plasma oder aus Gewebszellen freiwerdenden

Thrombokinasen bei Gegenwart von Ca-Ionen in Thrombin umgewandelt. Auch diese Thrombokinasen (Thromboplastin) ist nicht fertig im Blut vorhanden, sondern in einer Vorstufe, der Prothrombokinasen (Thromboplastinogen). Jene muß erst durch einen beim Zerfall von Thrombozyten freiwerdenden Stoff (Thromboplastinogenase) in die wirksame Thrombokinasen übergeführt werden. Da die Thrombozyten sehr empfindlich sind und schon bei geringer Berührung mit Fremdkörpern zerfallen, kann es auf diese Weise leicht zur Auslösung des ganzen Gerinnungsvorganges kommen. Die enge Beziehung der Fibringerinnung zum Zellzerfall prägt sich oft schon darin aus, daß die Fibrinfäden gern radiär von den das Ferment liefernden Zellen ausstrahlen.

Bei der Blutgerinnung scheinen also - von Zwischen- und Endprodukten abgesehen - 4 Stoffe (Faktoren) besonders tätig zu sein: Fibrinogen, Calcium, Prothrombin (Thrombogen) und Thrombokinasen (Thromboplastin). Man hat jedoch noch weitere Faktoren kennengelernt, die in das Gerinnungsgeschehen eingreifen: Faktor V und Faktor VIII = antihämophiles Globulin, Faktor IX = Christmasfaktor und Faktor X von Koller, welche die Bildung der Thrombokinasen beeinflussen. Faktor VII = Convertin¹, Faktor V = Proaccelerin und Faktor VI = Accelerin sind bei der Umwandlung des Prothrombins in Thrombin beteiligt.

Eine Verfestigung des Blutes kann nun auftreten:

1. Außerhalb des Körpers, wenn aus den zerfallenen Zellen und Plättchen Thrombokinasen frei wird.
2. Wenn das Blut innerhalb des Körpers aus der Gefäßbahn in die Gewebe gelangt und zwar infolge der aus den Gewebssäften kommenden Thrombokinasen.
3. Nach dem Tode, wobei das Blut auch innerhalb der Gefäße gerinnt, gleichsam als Absterbeerscheinung des Blutes. Dabei bilden sich die sog. Leichengerinnung, unter welchen man 2 Formen unterscheidet:
 - a) Die lockeren, dunkelroten Cruorgerinnung.
 - b) Die zähen, weißgelben Speckhautgerinnung.
4. Während des Lebens innerhalb der Gefäßbahn unter ganz bestimmten Umständen. Nur hierbei spricht man von Thromben, wobei man den Vorgang ihrer Entstehung Thrombose nennt.

¹ Nach Owen und Bollmann auch: Prothrombin Conversion Accelerator.

II. Bei der Entstehung eines Thrombus spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Die wichtigsten 3 bilden die sog.: Virchow'sche Trias und sind:

1. Eine Änderung der Blutbeschaffenheit im Sinne einer vermehrten Gerinnungstendenz.
2. Eine Gefäßwandschädigung.
3. Eine verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit.

Die Bedeutung der einzelnen Faktoren für das Zustandekommen eines Thrombus ist häufig im Einzelfalle nicht eindeutig zu erfassen. In der Regel sind alle diese Faktoren mehr oder weniger beteiligt. Früher waren es die verlangsamte Strömung (Virchow, Aschoff und Bencke) und die Gefäßwandschädigung (Ritter, Dietrich), denen man die größere Bedeutung beimaß. Heute sieht man die Änderung der Blutbeschaffenheit als wichtigsten Faktor an, auf den zuerst näher eingegangen werden soll.

1. Die Änderung der Blutbeschaffenheit schließt viele Möglichkeiten der Entstehung eines Thrombus in sich. Schwankungen in der Zusammensetzung der einzelnen Komponenten bedingen eine Bereitschaft zur Thrombose. Matis und Naegeli sprechen von einem Gerinnungspotential und einem fibrinolytischen Potential, die sich normalerweise in einem physiologischen Gleichgewicht befinden. Erst bei Überwiegen des Gerinnungspotentials bei gleichzeitiger Dysfunktion des fibrinolytischen Potentials kann es zu einer Thrombosierung eines Gefäßes kommen.

Die Erhöhung des Fibrinogengehaltes bei Infektionskrankheiten (Serumglobulin) kann z.B. eine Thrombosegefährdung bedeuten; desgleichen ein Anstieg von Prothrombin und Thrombokinese im Blut nach Operationen. Zu einer Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen oder besser zu einer Verminderung der Suspensionstabilität des Blutes (Fahraeus) kommt es auch bei bösartigen Tumoren und während der Gravidität infolge eines vermehrten Fibrinogengehaltes im Blutplasma (Hamperl).¹ Große Beachtung verdienen die Blutplättchen, weil sie durch ihre Agglutination den Anstoß zur Blutgerinnung geben und auch den Kern eines Thrombus (Abscheidungsthrombus) bilden. So ist bei Polyoythämien

¹Hamperl: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.

die Thrombose eine häufige Begleiterscheinung. Nach Splenektomien, mit krisenhafter Vermehrung der Thrombozyten, sind die Thrombosen im postoperativen Verlauf am häufigsten. (Allen und Mitarbeiter: Mayoklinik)

2. Gefäßwandschäden als Ursache einer Thrombose können grob anatomischer Art sein oder aber feine Endothelveränderungen. Solche Endotheldefekte treten auf äußere Reize ein; z.B. kann der Reiz von benachbarten Gewebsschichten der Gefäßwand, bei deren Entzündung, ausgehen. Andererseits kommt als Ursache für eine Endothelschädigung der Venen der unteren Extremität nach Neuda eine Ernährungsstörung in Betracht: Beim Liegenden kann es durch den fehlenden Druck der Blutsäule auf die Venenwand zur Kontraktion derselben kommen und somit zu einer Unterbrechung der Vasa vasorum.¹ An dieser, durch die Ernährungsstörung hervorgerufenen Endothelläsion kommt es dann zu Zusammenballungen der Thrombozyten als Ausgangspunkt eines Thrombus. Daß diese Veränderungen der Gefäßwand eine bestimmende Rolle bei der Entstehung eines Thrombus spielen, beweist schon die Tatsache, daß in der Praxis die häufigste Form der thromboembolischen Erkrankung, die Thrombophlebitis, eine deutliche Gefäßwandschädigung erkennen läßt.

3. Virchow betont besonders die Stromverlangsamung als Ursache der Thrombose: Häufigere Thrombosierung der Venen gegenüber den Arterien; Bevorzugen der unteren gegenüber der oberen Extremität.

Bei einer Stromverlangsamung des Blutes treten die Thrombozyten und die weißen Blutkörperchen vermehrt aus dem Achsenstrom in die plasmatischen Randzonen, so dass sich schließlich eine mehr oder weniger hervorstechende Randstellung der Plättchen und Leukozyten ausbildet. Durch Andrängung dieser Gebilde an die Gefäßwand wird eine Verklebung derselben untereinander und mit der Gefäßwand begünstigt. Sofern nun eine entsprechende Blut- und Endothelveränderung vorliegt, kommt es zur Bildung eines Abscheidungsthrombus und damit zum Beginn einer Thrombose. Dabei kommt der Stromverlangsamung vor allem die Rolle eines unterstützenden Moments im Sinne eines Lokalisationsfaktors zu.²

¹Matis und Naegeli: Die thromboembolische Krankheit: In "Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie (1953)". S. 22.

²Wie ¹, S. 21.

III. Oben war von Thromben bereits die Rede. An dieser Stelle soll näher auf die Pathologie der Blutpfropfe eingegangen werden.

Der Thrombus stellt ein festes Gebilde dar, das intravital, intravasal aus Bestandteilen des Blutes besteht. Man unterscheidet hier:

1. Abscheidungs- (weiße) Thromben,
2. Gerinnungs- (rote) Thromben und
3. Gemischte Thromben.

1. Abscheidungsthrombus.

Ist die Intima eines Gefäßes verletzt, so wird an dieser Stelle durch den Gewebszerfall Thrombokinasen frei. Unter ihrer Einwirkung entsteht aus dem Fibrinogen des Blutplasmas zunächst das Profibrin, welches die vorüberziehenden Blutplättchen agglutiniert. Diese Plättchenablagerungen verkleben untereinander und mit der Gefäßwand und bilden bei neuer Anlagerung kleine, polypös vorspringende Körper, in welche stets vereinzelt Leukozyten eingeschlossen sind. Hat sich einmal ein Blutplättchenhaufen gebildet, so entstehen im weiteren Verlauf immer neue solche Gebilde, die sich, durch die Strömung bedingt, quer zur Längsachse des Gefäßes in Form von Lamellen anordnen.

Auf dem mikroskopischen Schnitt erkennt man daher verschieden breite, aus Blutplättchen bestehende Balken, die meist senkrecht von der Gefäßwand abgehen, sich verzweigen und miteinander zusammenhängen: Sie bilden gleichsam das korallenstockähnliche Grundgerüst des Abscheidungsthrombus. Diese Balken sind eingehüllt von einer in ihrer Dicke wechselnden Schicht weißer Blutkörperchen und Fibrinfäden, so daß im gefärbten Präparat die hellbleibenden Balken von einem dunklen Saum umgrenzt sind. In den Zwischenräumen des leukozytenbesetzten Gerippes spannt sich ein Fibrinfadenwerk aus, das von einem Balken zum andern, bald dichter, bald lockerer, herüberzieht. Die Maschen dieses Fibrinnetzes werden von roten Blutkörperchen ausgefüllt.

Der Abscheidungsthrombus ist also wandständig und an seiner freien Oberfläche vom Blutstrom umspült. Zunächst wird er also die Gefäßlichtung höchstens einengen, kann aber im Verlaufe seines Wachstums zum verschließenden (obturierenden) Thrombus werden,

wenn seine freie Oberfläche mit der gegenüberliegenden Gefäßwand in Berührung tritt. Die Oberfläche des Abscheidungsthrombus läßt den formgebenden Einfluß der Blutströmung noch deutlich erkennen. Sie zeigt mikroskopisch eine quere Riffelung, wobei weißliche, wellige Leisten in querer Richtung über die Oberfläche des Thrombus hinziehen. Die Leisten entsprechen den an der Oberfläche zum Vorschein kommenden Plättchenlamellen. Ein solcher wandständiger Thrombus hat eine weiße bis grauweiße Farbe, infolge seiner überwiegenden Zusammensetzung aus ungefärbten Bestandteilen. Deshalb pflegt man ihn auch kurz als weißen Thrombus zu bezeichnen.

2. Der Gerinnungsthrombus oder rote Thrombus schließt sich dem Abscheidungsthrombus an und entsteht durch plötzliche Verfestigung der Blutsäule durch ausfallende Fibrinfäden. Es handelt sich dabei um stagnierendes Blut. Die bei Stase zerfallenden Thrombozyten und die in ihrer Ernährung geschädigten Endothelzellen geben zur Gerinnung die Thrombokinasen frei. Plötzliche Gerinnung des Blutes kann durch verschiedene Gifte (Schlangengift, gruppenfremdes Blut) hervorgerufen werden. Der rote Thrombus stellt also gewissermaßen die zu einem bestimmten Zeitpunkt verfestigte Blutsäule dar. Er besteht histologisch aus einem Maschenwerk von Fibrinfäden, in welchem die roten und die weißen Blutkörperchen in derselben Verteilung vorhanden sind, wie im strömenden Blut. Mikroskopisch ist ein Gerinnungsthrombus von glatter, spiegelnder Oberfläche und verschließt vom Augenblick seiner Bildung die Gefäßlichtung völlig. Der rote Thrombus stellt seiner schnellen Entstehung entsprechend einen getreuen Abguß der Gefäßwand mit all ihren Vorsprüngen, Venenklappen usw. dar. Er füllt die Gefäßlichtung prall aus und ist wasserreich. Seine Farbe ist die der unveränderten Blutsäule, nämlich rot. Weder auf der Oberfläche noch auf dem Durchschnitt kann man eine Zeichnung wie beim Abscheidungsthrombus erkennen. Der Gerinnungsthrombus bildet den Schwanz eines Blutpfropfes, der Abscheidungsthrombus den Kopf.

Von einem geschichteten Thrombus spricht man dann, wenn sich weiße und rote Thromben gegenseitig ablösen, wenn also auf eine Abscheidungsschicht eine Gerinnungsschicht folgt usw. (z.B. bei

Aneurysmen).

4. Als besondere Formen von Thromben sind:

a) Die hyalinen (kapillaren) Thromben und

b) Die Kugelthromben
anzuführen.

a) Die hyalinen Thromben befinden sich in Kapillaren und bestehen aus einem Pfropf aneinandergesetzter Plättchen, gegebenenfalls mit geringer Fibrinbeimengung erfüllt und zu einer homogenen Masse verbacken.

b) In den Herzhöhlen entstehen Thromben mit regelmäßiger Riffelung der Oberfläche, die oft polypös in den Vorhof hineinragen. Sie hängen zum Teil aus dem Herzhohl gestielt heraus und können durch Abreißen des Stiels auch frei werden. Sie erhalten dann durch Bewegung im Blutstrom und durch Anlagerung neuer Schichten eine regelmäßige, kugelige Gestalt und werden daher als Kugelthromben bezeichnet. (Hamperl)¹

IV. Die Lokalisation der Thromben richtet sich bei entsprechender Veränderung im Gerinnungsmechanismus danach, wo hämodynamische Verhältnisse oder Gefäßwandfaktoren hierfür prädisponieren. Es ist verständlich, daß die unteren Extremitäten infolge der erschwerten Zirkulation häufigster Sitz primärer Thrombosen sind.

An erster Stelle in der Häufigkeit der Beinvenenthrombosen stehen nach Untersuchungen von Rössle, Neumann, Frykholm und Brass die Wadenvenenthrombosen (Matis und Naegeli)², dann folgen die Fußvenenthrombosen mit Wadenvenenthrombosen kombiniert und an dritter Stelle die Oberschenkelvenenthrombosen.

In der Häufigkeit des Auftretens folgen die Thrombosen der Beckenvenen und dann erst die der oberen Extremität. Nach Untersuchungen von Ochsner, De Bakey und Da Rocha entfielen auf 871 Venenthrombosen 81 % auf die Venen der unteren Extremität. 10 % auf die des Beckens und 9 % auf die obere Extremität, Kopf und sonstige Lokalisationen. Diese Lokalisationen wären z. B. da zu suchen, wo variköse Erweiterungen des Venensystems vorhanden sind, z.B. in den Hämorrhoidalvenen.

Nächst dem Venensystem ist das Herz selbst die häufigste Fund-

¹Hamperl: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.

²Matis und Naegeli: Die thromboembolische Krankheit in: Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie (1953).

grube von Thromben. Es kommen dabei Thromben in den Herzohren und den beiden Ventrikeln vor, wobei im linken Ventrikel häufiger Wandthromben zu verzeichnen sind als im rechten.

Vom arteriellen System erweist sich die Aorta als am häufigsten befallen.

V. Die Einteilung der thrombotischen Erkrankungen wurde seinerzeit von Geissendörfer so vorgenommen, daß er zwischen Thrombophlebitis (septisch oder aseptisch) und Thrombose (blande fortschreitende Thrombose) unterschied.

a) Grundsätzlich wichtig erscheint die Trennung oberflächlicher Thrombophlebitiden von tiefen Beinvenenthrombosen wegen ihres völlig verschiedenen klinischen Verhaltens (Matis und Naegeli).¹ Als zusätzliche und zugleich schwerste Komplikation der thromboembolischen Erkrankung ist die Embolie zu bewerten.

b) Eine andere Einteilung wäre die nach Merz; er unterscheidet 2 Hauptformen der Thromboseerkrankung:

1. Thrombosen ohne Anschwellung des Beines (erhöhte Emboliegefahr, keine völlige Verlegung des Lumens).
2. Thrombosen mit Anschwellung des Beines (geringere Emboliegefahr, jedoch schwerere Spätfolgen).

c) Tannenberg und Fischer-Wasels haben seinerzeit die Thrombose in 3 Hauptgruppen eingeteilt:

1. Die lokale Wundthrombose,
2. die septische Thrombose,
3. die fortschreitende Fernthrombose der Venen.

d) Eine neue Einteilung thromboembolischer Erkrankungen gibt die Basler Frauenklinik an (Koller und Stamm).²

Es wird unterschieden:

1. Eine oberflächliche Thrombophlebitis,
2. eine tiefe, abortive Thrombophlebitis bzw. Thrombose,
3. eine tiefe, typische Thrombophlebitis bzw. Thrombose,
4. eine Embolie (fragliche und sichere).

¹Matis und Naegeli: Die thromboembolische Erkrankung in: Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie. (1953)

²Schweizerische Medizinische Wochenschrift (1957)

Die unter Einteilung a) zuerst benannte Thrombophlebitis ist eine Entzündungserscheinung der Venen mit sekundärer Thrombosierung. Die Entzündung ergreift in der Regel die Venenwand von außen her, einerseits durch Einschleppung von Bakterien auf dem Wege der Vasa vasorum, andererseits durch Fortleitung einer Entzündung aus der Umgebung über Saftspalten. Die dabei entzündlich veränderte Intima bildet den Ausgangspunkt für die Entstehung eines Thrombus, der meist durch Eindringen von Bakterien eitrig eingeschmolzen wird. Dieser infizierte Thrombus kann in der Lichtung weiterwachsen und nunmehr die Venenwand auch von innen her infizieren. Oft kommt es zur Nekrose und Vereiterung der inneren Wandschichten und des Thrombus, so daß die Vene mit grüngelbem Eiter gefüllt ist oder die ganze Venenwand eitrig einschmilzt. Bei Hinzutritt von Fäulnisbakterien kann diese eitrige Flüssigkeit eine jauchige, übelriechende Beschaffenheit annehmen. Von hier aus können dann Bakterien oder eitriges Thrombenmaterial auf dem Blutwege verschleppt werden. Die Thrombophlebitis stellt eine gefürchtete Komplikation bei Entzündungen der Nasennebenhöhlen, bei Nasen- und Lippenfurunkeln, bei septischen Geburten und Aborten und bei Ulcus cruris dar, kommt aber auch bei anderen infizierten Wunden, besonders an den Füßen, vor.

Unter Thrombose versteht man die nicht entzündliche, intravitale, intravasale Blutpfropfbildung innerhalb alterierter Gefäße. Man spricht in diesem Falle auch von Phlebothrombose. Sie entsteht dann, wenn die Blutgerinnung beschleunigt und die Blutumlaufgeschwindigkeit verlangsamt ist, also besonders nach größeren Operationen, Geburten und stärkeren Blutverlusten. Bevorzugt sind die Bein- und Beckenvenen. Die tiefe, fortschreitende Venenthrombose - z.B. die Thrombose der Vena femoralis - ist dabei häufig Ausgangspunkt für ein embolisches Geschehen.

Als schwerste Erscheinung einer thromboembolischen Erkrankung ist die Lungenembolie zu bewerten. Es handelt sich bei ihr um den Verschuß eines Gefäßes durch einen losgerissenen Thrombus, der als Embolus bezeichnet wird. Ein solcher Embolus ist am häufigsten und gefährlichsten in der Arteria pulmonalis und kann hier ganz

plötzlich zur tödlichen Pulmonalembolie führen. Bekannt ist die Embolie, die durch einen reitenden Embolus hervorgerufen wird. Es handelt sich dabei um einen biegsamen, nicht zerreißlichen, losgerissenen Thrombus, der die beiden Lungenarterienäste gar nicht ganz zu verstopfen braucht. Bei Verlegung kleinerer Lungengefäße entstehen Lungeninfarkte. Neben der aseptischen Embolie kennt man jedoch auch die septische Verschleppung von infiziertem Thrombenmaterial. Ist dies bei einer Thrombophlebitis der Fall, so kann es zur septischen Embolie in der Lunge kommen mit folgender Abszess- oder Gangränbildung. Bei offenem Foramen ovale kommt es auch zu Abszessbildungen im großen Kreislauf, besonders im Gehirn.

VI. Im Folgenden soll nun auf die Entwicklung der Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen eingegangen werden.

a) Die konservative Therapie hat durch die im Laufe der Jahre erzielten Fortschritte in der Behandlungswiese thrombotischer Erkrankungen zum Teil an Bedeutung verloren. Absolute Ruhigstellung bis zu 4 Wochen und Hochlagerung des Beines durch Erhöhung des Bettfußendes (nach H.H. Schmidt, Rostock) bzw. durch eine Schiene (Braun'sche Schiene) waren die Mittel, um einer Thrombose wirksam zu begegnen. Schon in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts beschäftigte man sich mit dem Frühaufstehen nach Operationen als wirksame Vorbeugung. Das Frühaufstehen im Rahmen der Prophylaxe hat heute noch gleich große Bedeutung.

Während die rein konservativen Maßnahmen infolge der Entwicklung der letzten Jahre an Bedeutung verloren haben, fanden die konservativ aktiven Maßnahmen (Verzicht auf absolute Ruhigstellung unter elastischen Kompressionsverbänden mit der daraus folgenden Zirkulationsanregung) zahlreiche Anhänger (Krieg und Sigg) und treten besonders da in ihr Recht, wo sie eine unterstützende Aufgabe erfüllen. (Matis und Naegeli)¹. Großes Gewicht hat dieses konservativ aktive Vorgehen im Rahmen der Prophylaxe heutzutage erworben. In ihrer Wirksamkeit uneingeschränkt anerkannt sind die Kompressionsverbände nach Fischer (vor dem 2. Weltkrieg eingeführt). Bekannt sind außerdem die Zinkleimverbände, die elastischen Binden,

¹ Matis und Naegeli: Die thromboembolische Krankheit in: Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie (1953).

sche Klebebinden und Schaumgummikompressionsverbände (Lehmann J.). Besonders in Verbindung mit dem Frühaufstehen oder einer entsprechenden Bettgymnastik leistet der Kompressionsverband vorbildliches. (Matis und Knorr)¹

Die therapeutische Verwendung des Blutegels ist wohl so alt wie die Thrombose selbst. Eine Linderung der Beschwerden ist dabei ohne Zweifel zu erreichen, da die Stauungs- und Entzündungserscheinungen nach Ansetzen einer Anzahl von Blutegeln fraglos nachlassen. Durch die Anwendung der Antikoagulantien, die im Folgenden kurz zu behandeln wären, hat die Bedeutung der Blutegel weitgehend nachgelassen, ja, infolge der Unverträglichkeit - Blutungserscheinungen - mit der anderen Therapie, ganz an Wert verloren.

Besondere Beachtung wurde der Massage - Bindegewebsmassage - durch eigene angelernte Krankengymnastinnen sowohl bei Bettlägerigkeit als auch bei Aufsein geschenkt. Die dabei erzielte Zirkulationsförderung steht wohl ausser Frage.

b) Die moderne Behandlung thromboembolischer Erkrankungen hat eine sprunghafte Förderung durch die Entwicklung und Einführung gerinnungshemmender Stoffe erfahren. Die Antikoagulantien - wie Heparine und Dikumarine - sind zu einem Hauptwerkzeug in der Thromboemboliebekämpfung geworden.

Die Prophylaxe bei thrombotischer Gefährdung sieht nach modernen Aspekten folgendermassen aus:

Man kann: 1. eine physikalische,
2. eine medikam. Prophylaxe unterscheiden.

1. Die physikalische Prophylaxe hat in erster Linie die Stützung und Förderung des Kreislaufs zu gewährleisten. Besonders wichtig erscheint dies bei Patientinnen in der Schwangerschaft, da bei diesen schon funktionell eine venöse Stauung in der unteren Extremität vorliegt. Die Anwendung der Kompressionsverbände mit der daraus folgenden Zirkulationsanregung wurde oben schon erwähnt. Bindegewebsmassage, Atemübungen und Bewegungsübungen nach Lehmann haben große Bedeutung in der modernen Prophylaxe erlangt. Sie werden durchgeführt durch staatlich geprüfte Krankengymnastinnen u. ha-

¹Matis und Knorr: Grundlagen der therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen in: Die thromboembolische Krankheit und ihre Behandlung; Matis und Naegeli (1955).

ben bei regelmäßiger Durchführung einen ausgezeichneten Erfolg auf das ganze Kreislaufgeschehen.

Die schon erwähnte Hochlagerung des Bettfußendes nach H.H. Schmidt gewährleistet einen besseren Rückfluß aus der unteren Extremität. Grosser Wert wird dem Frühaufstehen nach Operationen und Geburten beigemessen. Die Kranken verlassen für kurze Zeit, schon einige Stunden nach der Geburt (8 bis 10 Stunden), bzw. am ersten Tag nach der Operation, das Bett.

2. In der modernen medikamentösen Thromboseprophylaxe haben folgende Stoffe Bedeutung erlangt :

Das Butazolidin hat sowohl einen entzündungshemmenden als auch kapillarabdichtenden Effekt. Butazolidin wird zusammen mit Pyramidon als Jrgapyrin appliziert.

Rutin ist ein Rhamnoglykosid des Quercetins, dessen physiologische Wirkung durch den P-Faktor hervorgerufen wird. Rutin hat einen Einfluß auf die Stabilisierung der Permeabilitätsverhältnisse und sorgt für eine normale Kapillarresistenz. Synonyme des Rutins sind Rutinon und Birutan.

Eine planvolle Beeinflussung der Zirkulationsverhältnisse bei Thrombosegefährdung (Status varicosus) durch venentonisierende Stoffe ist von grosser Wichtigkeit.

Klinisch hat sich Rosskastanienextrakt in Verbindung mit Vitamin B₁ nach Untersuchungen von Scheele und Matis besonders bewährt.

Als medikamentöse Prophylaxe können auch Magnesiumverbindungen nach Vorschlägen von K.H. Hackenthal und anderen peroral und parenteral angewandt werden.

In neuerer Zeit haben die Antikoagulantien in der thromboembolischen Prophylaxe Bedeutung erlangt. So führt man jetzt eine gezielte Prophylaxe mit Marcoumar durch. Dabei soll ein Indexwert von 20 bis 30% erreicht werden. Man beginnt mit der Applikation am 3. bis 4. Tag post operationem. Wenn dabei keine Komplikationen auftreten, betreibt man eine ausschleichende Dosierung vom 14. Tag an. Vor der Entlassung des Patienten muss der

Prothrombinindex kontrolliert werden und über 50% liegen.

Ziel aller prophylaktischen Massnahmen ist die Reduzierung der thromboembolischen Erkrankungen auf ein Mindestmass und durch genaue Ueberwachung eine frühzeitige Diagnosestellung.

Nun soll die Therapie thrombotischer Prozesse kurz dargelegt werden.

Im Vordergrund stehen hier:

1. die Heparine und Heparinoide.

2. Die Dikumarine und deren Analoge.

Vorzuziehen wäre die Behandlung der leichteren Thrombosen und Thrombophlebitiden.

Die betroffene Extremität wird auf Schienen und Polstern (Braunsche Schiene) ruhig gelegt und hochgestellt. Dabei werden Alkoholumschläge und Hirudoidsalbenverbände angelegt. Als antiphlogistische Mittel sind dabei die Alkoholumschläge als resorbative Mittel die Hirudoidverbände anzusehen. Die Nachbehandlung erfolgt durch Bindegewebsmassagen, Atemübungen, Bewegungsübungen und Kompressionsverbänden. Bei leichten Thrombophlebitiden hat das Butazolidin als Therapeutikum grosse Bedeutung erlangt. (Sigg, V. Roth)

Bei der Behandlung schwerer thrombotischer Erkrankungen haben die antikoagulierenden Substanzen allen anderen Mitteln den Rang abgelaufen.

1. Das Heparin.

Das Heparin ist ein mit Schwefelsäure verestertes Mucoitin von hohem Molekulargewicht (ca. 15 000), das in seiner reinsten Form 45% Schwefelsäure gebunden enthält. Es ist ein physiologischer, die Gerinnung beeinflussender Stoff des Körpers, der in den Mastzellen der Leber gebildet wird (Jorpes, Hollgren und Nilander 1937). Diese Substanz wurde 1916 zufällig

durch Mc Clean, einem Mitarbeiter von Howell, entdeckt. 1918 wurden ihre Eigenschaften von Howell und Holt beschrieben. Der chemische Aufbau des Heparins konnte jedoch erst 1935 (Jorpes) geklärt werden und für den klinischen Gebrauch genügend gereinigt werden. 1937 wurde erstmals über eine klinische Heparinverabreichung beim Menschen berichtet durch Crafoord (Schweden) und Murray, Jaques, Perrett und Best (Canada).

Das Heparin kann noch nicht synthetisch hergestellt werden, sondern wird aus der Leber und Lunge von Tieren gewonnen. Es ist thermostabil und kann 1 Stunde auf 100° C erwärmt werden, ohne seine Aktivität zu verlieren (W.R. Merz).¹

Das große Positivum der Heparine beruht in ihrer sofort einsetzenden Wirkung und ihrer relativ schnellen Ausscheidung. Es hält allerdings nur einige Stunden in seiner Wirkung an.

Die Wirkung des Heparins auf das Gerinnungssystem ist eine direkte.

Seine Haupteigenschaften sind:

1. Die Inaktivierung der Thrombokinase (Wadsworth und Maltana 1937).
2. Die Inaktivierung des Thrombins, da es in Verbindung mit Serumalbumin eine größere Affinität als Calciumionen und Fibrinogen zum Thrombin hat. Heparin soll nach Seegers, Warner, Brinkhouse, Smith 1942 als Katalysator bei der antithrombotischen Wirkung des Plasma - Antithrombins wirken.
3. Die Prothrombin - Inaktivierung.
4. Eine Fibrinolyse nach Halse.
5. Es hält bei Frühbehandlung den Thrombus in lockerem Zustand u. gibt den körpereigenen proteolytischen Fermenten eine bessere Angriffsmöglichkeit.
6. Es wirkt nach Körner und Olsen (1946) wahrscheinlich auch direkt lytisch, da man massive Infarktneumonien oft auffallend rasch ausheilen sah.

Aufgehoben wird die Wirkung des Heparins durch Protaminsulfat und zwar in einer sehr rapiden Weise, so daß bei Nachblutungen ein natürliches Gerinnungspotential schnell wieder hergestellt¹
¹Merz: Die Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Anti-koagulantien (1950).

werden kann.

Wichtig ist eine genügend hohe Dosierung der Heparinalgaben, weil bei Unterdosierung eine Verschlimmerung bzw. eine fortschreitende Thrombose auftreten kann. Durch die leicht fibrinolytische Wirkung des Heparins kann es zu einem Lösen des Thrombus von der Venenwand kommen, so daß ein flottierender Thrombus resultiert und die Gefahr einer Lungenembolie heraufbeschwört.

Als zweite große Gruppe der Antikoagulantien sind die Dicumarine anzuführen:

2. Das Dicumarol.

1922 wurde in Canada bei Tieren eine Krankheit beschrieben - die "sweet clover disease" - die durch Verfütterung von verschimmeltem Süßklee entstand. Die Krankheit äußerte sich in einer stark vermehrten Blutungstendenz, die auf einer Herabsetzung der Prothrombinbildung in der Leber beruhte. Dicumarol wurde von Link und Mitarbeitern im Jahre 1941 dargestellt und als 3,3 Methyl-4,4 Hydrooxycumarin identifiziert. Die ersten Berichte über Dicumarol-verabreichung beim Menschen stammen 1941 von Bingham, Meyer und Pohle und von Butt, Allen und Bollmann. (W.R. Merz)¹

Ein gewisser Vorteil des Dicumarols gegenüber Heparin besteht in seiner oralen Applikation. Nachteilig wirkt sich seine relativ lange Latenzzeit von ca. 24 Stunden aus, bis eine Einwirkung auf die Blutgerinnung erzielt wird. Es erhält sein Maximum nach 2 bis 4 Tagen und hält je nach der Dosis bis zu 6 Tagen an.

Die Wirkungsweise des Dicumarols ist wie folgt zu erklären:

Nach Bayerle, Marx und Geis findet die Prothrombinsynthese nur im Leberparenchym statt. Lehmann vertritt dabei die Ansicht, daß das Prothrombin durch einen Enzymkomplex gebildet wird. Vitamin K ist ein wichtiger Bestandteil dieses Enzymkomplexes. Die Einwirkung des Dicumarols auf die Prothrombinsynthese erfolgt nun direkt in der Leber und zwar in der Weise, daß Dicumarol Vitamin K aus seinem Holoferment verdrängen und so die Prothrombinbildung hemmen soll. In Übereinstimmung damit, läßt sich Dicumarol durch große Vitamin K-Gaben in seiner Wirkung weitgehend einschränken, während

¹Merz: Die Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Antikoagulantien 1950.

Vitamin K-Mangel die Wirkung verstärkt (Bollmann). Auch König spricht von einer bremsenden Wirkung des Dicumarols auf die Prothrombinsynthese in der Leber und glaubt, daß grössere Mengen dieser antikoagulierenden Substanz eine Leberschädigung hervorrufen können. Außerdem erhöht Dicumarol die Permeabilität der Kapillaren (F.Koller und Pedrazzini 1947).

Als gebräuchlichstes Analog des Dicumarols wäre das Marcumar zu erwähnen. Diese Substanz ist den Superdicumarolen zuzuordnen. Eine therapeutisch ausreichende Prothrombinsenkung wird in der Regel nach 36 Stunden, gelegentlich auch später, erreicht. Marcumar scheint bezüglich seines Blutungsindex günstig zu liegen (Matis und Naegeli)¹.

Auf Marcumar wird noch später einzugehen sein, da es in der Dicumarintherapie an der hiesigen l. Universitäts-Frauenklinik mit eine entscheidende Rolle spielt.

Heparin wie Dicumarol verlängern die Blutgerinnungszeit und sind also beide für eine antikoagulierende Therapie geeignet. Da nun aber Heparin in viel mannigfacherer Weise auf die Komponenten der Blutgerinnung eingreift, andererseits eine viel geringere Latenzzeit hat, wird man eine entsprechende Therapie bei schwereren thromboembolischen Geschehen immer mit Heparin beginnen und dann mit Dicumarol oder einer Analogsubstanz wie Marcumar fortfahren. Man hat in dieser Kombination beider Prinzipien eine Möglichkeit gesehen, die gerinnungshemmende Therapie möglichst rationell und wirksam zu gestalten. (Matis und Knorr)²

Für beide Substanzen ist jedoch eine dauernde Kontrolle der Blutgerinnungszeit notwendig, damit keine Schäden entstehen. Dies gilt besonders für Dicumarol, da eine Blutung durch hohe Dosen von Vitamin K erst nach einer gewissen Latenzzeit sistiert werden können. Für Heparin dagegen hat man einen zeitlich sehr wirksamen Hemmschuh in Form des Protaminsulfats.

Man wird also die Prothrombinzeit, neuerdings Thromboplastinzeit genannt, während der Applikation dauernd bestimmen müssen. Quick beschrieb als erster 1935 eine brauchbare Methode zur Thrombopla-

¹Matis und Naegeli: Die thromboembolische Krankheit in: Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie (1953) S. 49.

²Matis und Knorr: Grundlagen der therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen (1955) S. 176.

stinzeitbestimmung. Inzwischen sind mehrere Modifikationen von verschiedenen Forschern wie Koller und Frick (1949), Owren und Aas (1951), Duckert, Koller und Loediger (1952) angegeben worden. Die Thromboplastinzeitbestimmung ist insofern von grosser Wichtigkeit, als der Prothrombinspiegel nicht unter 10% absinken soll, da sonst eine erhöhte Blutungsbereitschaft entsteht.

Die Behandlung der Lungenembolie stützt sich ausser der Anwendung von Antikoagulantien auf Mittel, die den Schockzustand bekämpfen, andererseits eine Unterstützung des Kreislaufs bedingen und reflektorische Gefäßspasmen in der Lunge lösen. Eupaverin und Euphyllin erweitern die Lungenstrombahn. Wertvoll sind auch Massnahmen, die die Erregbarkeit des Atemzentrums und die physische Alteration des Patienten vermindern. Hier kommen Dolantin oder Morphin derivative wie Dilaudid in Betracht. Zur Deckung des Sauerstoffbedarfs erweist sich die Sauerstoffbeatmung durch ein Sauerstoffzelt bzw. eine Sauerstoffmaske angezeigt. Auf eine absolute Ruhigstellung des Patienten muß wegen der Gefahr eines Rezidivs (neuer embolischer Schub) geachtet werden. Eine ausreichende Beruhigung des Kranken kann man durch Gaben von Luminal erreichen. Als Prophylaxe des Herzversagens wird Strophantin gegeben.

Für die frische Lungenembolie sind als antikoagulierende Therapie die Heparine die Mittel der Wahl.

VII. Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen wurden bereits allgemein dargelegt. Was Therapie und Prophylaxe in den Jahren 1947-1957 speziell an der I. Frauenklinik der Universität München anlangt, soll im Folgenden erörtert werden.

Die 3-Jahresgruppe 1947-1949 zeigte eine ausgesprochene konservative Behandlung. Die meisten Fälle von Thrombosen und Thrombophlebitiden wurden durch feuchte Umschläge (Alkohol) und Ichtioolverbände, sowie absolute Ruhigstellung behandelt. Das betroffene Bein - bei einer Beinvenenthrombose - wurde dabei hochgelagert. In wenigen Fällen gab man zusätzlich Venostasin. Häufig wurden Blutegel im Bereich der erkrankten Venen angesetzt.

Leichte, oberflächliche Thrombophlebitiden wurden zum Teil allein durch Alkoholumschläge bzw. Ichtiolverbände behandelt. Zur Erleichterung des venösen Rückflusses aus der unteren Extremität legte man Kompressionsverbände an. Die Behandlung der schweren thrombotischen Geschehen (z.B. Embolie) beschränkte sich meist neben absoluter Bettruhe auf eine Beeinflussung der primären Thrombose durch oben genannte Maßnahmen.

Antikoagulantien wurden 1947-1949 nur in 3 Fällen verabreicht. Eine Prophylaxe bei Thrombosegefährdung oder nach schweren Operationen wurde nicht durchgeführt.

1950 begann man mit einer Thromboseprophylaxe, wenn auch noch in bescheidenem Ausmaße. Diese wurde bereits mit Antikoagulantien durchgeführt. Es waren in den Jahren 1950, 1951 und 1952 vornehmlich Dioumarol und Thrombocid.

Ab 1950 fanden jedoch die Antikoagulantien hauptsächlich als therapeutische Mittel Verwendung. In den Jahren 1950 - 1952 standen das Heparinoid Thrombocid und ein Abkömmling der Dioumarinreihe, das Diouman, im Vordergrund der Antikoagulantientherapie. Bei leichteren, oberflächlichen thrombotischen Erkrankungen wurden in diesen Jahren die Antikoagulantien im wesentlichen nicht beansprucht. Dagegen erlitten massive Embolie und schwere, tiefe Thrombosen bzw. Thrombophlebitiden fast ausschließlich eine Antikoagulantienbehandlung.

Ab 1953 trat in die Reihe der Therapeutika und auch als prophylaktisches Mittel das Marcumar - ein Analog des Dioumarols - in Erscheinung. In ganz vereinzelten Fällen fand auch Thromexan Verwendung. Embolien wurden um diese Zeit bereits einer kombinierten Behandlungsweise unterzogen: Beim Auftreten der Embolie gab man Heparin in einer ausreichenden Dosis und am 4. bis 6. Tag fuhr man mit einer entsprechenden Cumarintherapie (meist Marcumar) fort. Blutegel wurden bei Thrombosen vereinzelt noch weiter angesetzt.

In dem Zeitraum von 1954 - 1957 wurde die Antikoagulantientherapie noch intensiviert und auch Thrombosen geringeren Ausmaßes und leichtere Thrombophlebitiden einer solchen Behandlung zugänglich gemacht. 1954 und 1955 wurden vorübergehend zur Testung in

stärkerem Maße antikoagulierende Substanzen in der Prophylaxe verwandt (Marcumar, Dep. Thrombocid, Elheparin; die Heparine fanden in der Prophylaxe nur Ende 1955 und Anfang 1956 Verwendung).

Als zusätzliche entzündungshemmende Substanz wurde Irgapyrin gegeben. Daneben erweiterte man ab 1955 die therapeutischen Mittel durch Butazolidin (bei leichteren Thrombophlebitiden nach Sigg und Roth). Allerdings fanden auch Alkoholumschläge, Hirudoidsalbenverbände und andere Maßnahmen Verwendung. Desgleichen wurde Venostasin appliziert.

In der Prophylaxe traten ab 1956 Mg-Präparate in Erscheinung. Es waren dies: Mg-Diasporal, Cirtonal und Magnosetten (Benckiser, V. Roth)¹, Magnesium hat ja, wie bereits erwähnt, eine gerinnungshemmende und sedative Wirkung. Weiterhin wurde Irgapyrin zur prophylaktischen Einwirkung gegeben. Als physikalische Prophylaxe fanden Fischerverbände, Elastoplast - Schaumgummikompressions- und Zinkleimverbände Verwendung. Besonderer Wert wurde auch auf das Frühaufstehen nach Operationen und Geburten, sowie einer entsprechenden Bettgymnastik und Bindegewebsmassage, Atem- und Bewegungsübungen nach Lehmann, gelegt.

Bei der Behandlung von thrombotischen Prozessen verwendete man ab 1956 ausschließlich Elheparin, eine Modifikation des Heparins. Es ist dies ein Heparinkörperpräparat, über das Marx, Kautsch, Klahn und Köstler berichtet haben. Die antikoagulierende Therapie wurde im großen und ganzen in Form einer kombinierten Gabe von Elheparin und Marcumar durchgeführt.

Die Wirkung der Antikoagulantien prüfte man durch eine Kontrolle der Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit und der Rekalkifizierungszeit.

¹Roth: Erfahrungen mit Magnesium in der Thromboembolieprophylaxe. Zentralblatt für Gynäkologie; 79. Jahrgang.

C. S t a t i s t i k .

Im Folgenden soll nun eine statistische Bewertung der thromboembolischen Erkrankungen an der I. Frauenklinik der Universität München getroffen werden. Es handelt sich um ein Krankengut, das sich über den 10 jährigen Zeitraum von 1947 bis 1. Januar 1957 erstreckt und 44728 Patientinnen ausmacht.

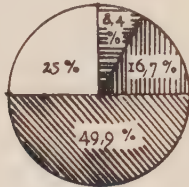
In den Jahren 1947 mit 1949 wurde grösstenteils eine konservative Therapie durchgeführt.

Von 1950 an traten dann die Antikoagulantien auf geburtshilflichem wie gynäkologischem Bereich in Erscheinung.

I. Bei den folgenden Abbildungen 1 - 10 wurde versucht die prozentuale Aufteilung der thromboembolischen Krankheiten (Embolie, Thrombose, Thrombophlebitis) und die daraus resultierenden Todesfälle anzuzeigen. Jedes Jahr (1947 mit 1956) wurde einzeln behandelt und eine Trennung in Gynäkologie und Geburtshilfe vorgenommen.

Gynäkologie

Geburtshilfe



24 Erkrankungen

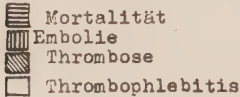
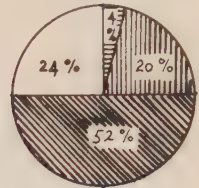
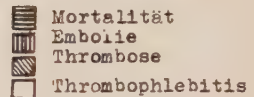


Abb.1



25 Erkrankungen



Zu Abb. 1: Im Jahre 1947 traten in der Gynäkologie bei 2206 Patientinnen 24 thromboembolische Erkrankungen auf, was einem Prozentsatz von 1,08 entspricht. Von den 24 Fällen (= 100%) waren 4 Embolien = 16,7%, 12 Thrombosen = 49,9% und 6 Thrombophlebitiden = 25%; 2 Todesfälle traten auf = 8,4%.

Bei 3173 Patientinnen in der Geburtshilfe waren 25 Erkrankungen zu verzeichnen, was 0,78% ausmacht. Darunter befanden sich 5 Embolien = 20%, 13 Thrombosen = 52%, 6 Thrombophlebitiden = 24% und 1 Todesfall = 4%.

Gynäkologie

Geburtshilfe



18 Erkrankungen

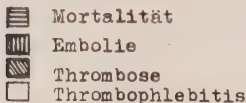
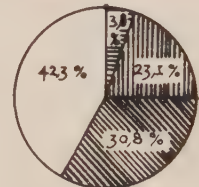
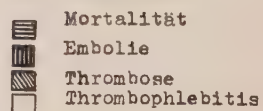


Abb.2



26 Erkrankungen

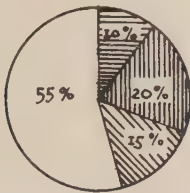


Zu Abb. 2: 1948 traten auf gynäkologischem Sektor bei 2228 Patientinnen 18 Erkrankungen auf, 0,8% entsprechend. Von den 18 Erkrankungen waren 5 Embolien = 27,8%, 4 Thrombosen = 22,2%, 6 Thrombophlebitiden = 33,3% und 3 Todesfälle = 16,7%.

Bei 3023 Patientinnen 1948 gab es in der Geburtshilfe 26 Erkrankungen, was einem Prozentsatz von 0,86 ausmacht. Es traten dabei 6 Embolien auf = 23,1%, 8 Thrombosen = 30,8%, 11 Thrombophlebitiden = 42,3% und 1 Todesfall = 3,8%.

Gynäkologie

Geburtshilfe



1949

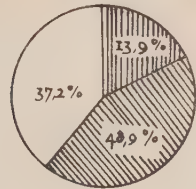


Abb.3

20 Erkrankungen
 Mortalität
 Embolie
 Thrombose
 Thrombophlebitis

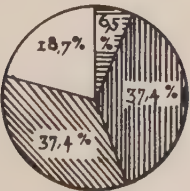
43 Erkrankungen
 Embolie
 Thrombose
 Thrombophlebitis

Zu Abb. 3: Im Jahre 1949 zeigten sich bei 1980 gynäkologischen Patientinnen 20 thromboembolischen Erkrankungen, was 1,01% entspricht. Davon waren 4 Embolien = 20%, 3 Thrombosen = 15%, 11 Thrombophlebitiden = 55% und 2 Todesfälle = 10%.

Geburtshilflich traten bei 2852 Patientinnen 43 Fälle auf, die 1,5% ausmachten. Davon waren 6 Embolien = 13,9%, 21 Thrombosen = 48,9%, 16 Thrombophlebitiden = 37,2% und kein Todesfall.

Gynäkologie

Geburtshilfe



1950



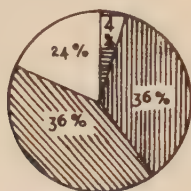
Abb.4

32 Erkrankungen
 Mortalität
 Embolie
 Thrombose
 Thrombophlebitis

33 Erkrankungen
 Mortalität
 Embolie
 Thrombose
 Thrombophlebitis

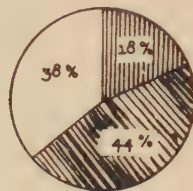
Zu Abb. 4: 1950 handelte es sich um 1760 gynäkologische Patientinnen. Bei dieser Anzahl traten 32 thromboembolische Krankheiten auf, in Prozenten ausgedrückt 1,8. Davon entfielen auf Embolien 12 Fälle = 37,4%, auf Thrombosen auch 12 Fälle = 37,4%, auf Thrombophlebitiden 6 Fälle = 18,7% und auf letale Ausgänge 2 Fälle = 6,5%.

Geburtshilfliche Patientinnen waren es 1950 = 2686, bei denen 33 thrombotische Erkrankungen auftraten. Darunter waren 6 Embolien = 18,2%, 8 Thrombosen = 24,2%, 18 Thrombophlebitiden = 54,5% und 1 Todesfall = 3,1%.



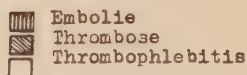
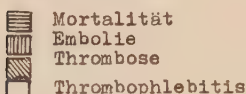
75 Erkrankungen

1951



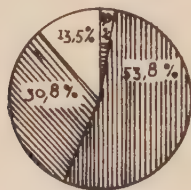
50 Erkrankungen

Abb.5



Zu Abb. 5: 1951 trat in der Gynäkologie bei 1755 Patientinnen die relativ hohe Zahl von 75 thrombotischen Fällen auf, was einem Prozentsatz von 4,3 entspricht. Häufig waren die embolischen Geschehen, nämlich 27 = 36%, ebenfalls 27 Thrombosen = 36%, 18 Thrombophlebitiden = 24 % und 3 Todesfälle = 4%.

Bei 2427 geburtshilflichen Patientinnen traten 50 Erkrankungen auf, einem Prozentsatz von 2,06 entsprechend. Embolien waren es 9 = 18%, Thrombosen 22 = 44%, Thrombophlebitiden 19 = 38% und kein Todesfall.



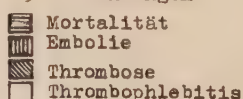
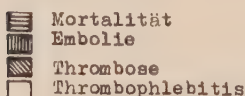
52 Erkrankungen

1952



45 Erkrankungen

Abb.6

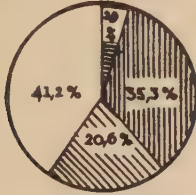


Zu Abb. 6: 1952 zeigten sich bei 1657 Patientinnen in der Gynäkologie 52 Erkrankungen; Prozentsatz ist 3,2. Es traten 28 (!) Embolien auf = 53,8%, 16 Thrombosen = 30,8%, 7 Thrombophlebitiden = 13,5% und 1 Todesfall = 1,9%.

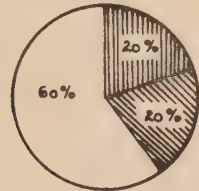
Geburtshilflich waren es 2456 Patientinnen, bei denen 46 Erkrankungen auftraten. Das ergibt 1,9%. Embolien waren es 8 = 17,4%, Thrombosen 12 = 26,1%, Thrombophlebitiden 25 = 54,3% und 1 Todesfall = 2,2%.

Gynäkologie

Geburtshilfe



1953



34 Erkrankungen

45 Erkrankungen

- Mortalität
- Embolie
- Thrombose
- Thrombophlebitis

- Embolie
- Thrombose
- Thrombophlebitis

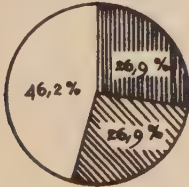
Abb.7

Zu Abb. 7: 1953 traten auf gynäkologischem Sektor bei 1730 Patientinnen 34 thromboembolische Krankheiten auf, Prozentsatz = 1,9. Auf Embolien entfielen 12 Fälle = 35,3%, auf Thrombosen 7 Fälle = 20,6%, auf Thrombophlebitiden 14 Fälle = 41,2%, auf letale Ausgänge 1 Fall = 2,9%.

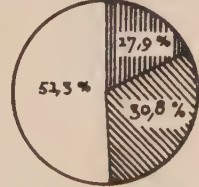
In der Geburtshilfe traten 45 Erkrankungen auf bei 2369 Patientinnen, was 1,5% gleichkommt. Darunter waren 9 Embolien = 20%, 9 Thrombosen = 20%, 27 Thrombophlebitiden = 60% und kein Todesfall.

Gynäkologie

Geburtshilfe



1954



26 Erkrankungen

39 Erkrankungen

- Embolie
- Thrombose
- Thrombophlebitis

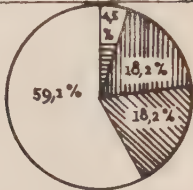
- Embolie
- Thrombose
- Thrombophlebitis

Abb.8

Zu Abb. 8: 1954 gab es bei 1787 Patientinnen in der Gynäkologie 26 thromboembolische Erkrankungen, einem Prozentsatz von 1,5 entsprechend. Es traten 7 Embolien = 26,9%, 7 Thrombosen = 26,9%, 12 Thrombophlebitiden = 46,2% und kein Todesfall auf.

Die Geburtshilfe wies bei 2443 Patientinnen 39 thrombotische Geschehen auf, was 1,2% entspricht. Davon waren 7 Embolien = 17,9%, 12 Thrombosen = 30,8% und 20 Thrombophlebitiden = 51,3% und kein Todesfall.

Gynäkologie



22 Erkrankungen

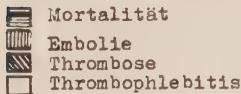
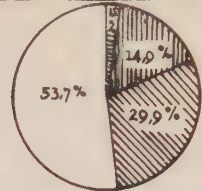
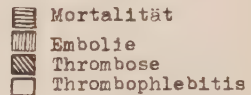


Abb.9

Geburtshilfe



67 Erkrankungen

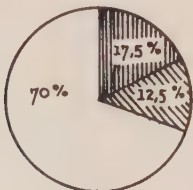


1955

Zu Abb. 9: 1955 waren bei 2262 gynäkologischen Patientinnen 22 thrombotische Erkrankungen aufgetreten, was 0,97% ausmacht. Es traten dabei 4 Embolien = 18,2%, 4 Thrombosen = 18,2%, 13 Thrombophlebitiden = 59,1% und 1 Todesfall = 4,5% auf.

Bei 1726 geburtshilflichen Patientinnen traten 67 thromboembolische Erkrankungen auf, was 3,88% entspricht. Von diesen 67 Erkrankungen waren 10 Embolien = 14,9%, 20 Thrombosen = 29,9%, 36 Thrombophlebitiden = 53,7% und 1 Todesfall = 1,5%.

Gynäkologie



40 Erkrankungen

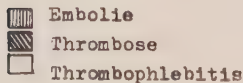
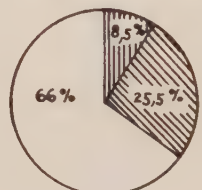
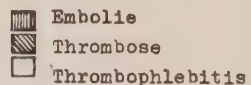


Abb.10

Geburtshilfe



59 Erkrankungen



1956

Zu Abb. 10: 1956 traten bei 2280 gynäkologischen Patientinnen 40 thrombotische Geschehen auf, was 1,76% ausmacht. Darunter befanden sich 7 Embolien = 17,5%, 5 Thrombosen = 12,5%, 28 Thrombophlebitiden = 70% und kein Todesfall.

Bei 1928 geburtshilflichen Patientinnen traten 59 Erkrankungen im Sinne der thromboembolischen Affektion auf, 3,06% entsprechend. Es waren darunter 5 Embolien = 8,5%, 15 Thrombosen = 25,5%, 39 Thrombophlebitiden = 66% und kein Todesfall.

II. Vergleicht man die Jahre 1947 - 1949 mit den Jahren 1954-1956, also eine 3- Jahresgruppe rein konservativer Behandlung mit einer 3- Jahresgruppe ausgeprägter Antikoagulantientherapie, so läßt sich folgendes festlegen :

<u>Tabelle 1</u>	Ges.Zahl der Pat.	Zahl der Erkrank.	Mortalität	Embolie	Thrombose	Thrombophleb.
1 9 4 7	2206	Gyn.24=1,1%	8,4%	16,7%	49,9%	25,0%
	3173	Geb.25=0,8%	4,0%	20,0%	52,0%	24,0%
1 9 4 8	2228	Gyn.18=0,8%	16,7%	27,8%	22,2%	33,3%
	3023	Geb.26=0,9%	3,8%	23,1%	30,8%	42,3%
1 9 4 9	1980	Gyn.20=1%	10,0%	20,0%	15,0%	55,0%
	2852	Geb.43=1,5%	-	13,9%	48,9%	37,2%
1 9 4 7 - 4 9	15428	156=1,0%	5,3%	19,4%	39,3%	36,0%
<u>Tabelle 2</u>	1787	Gyn.26=1,5%	-	26,9%	26,9%	46,2%
1 9 5 4	2443	Geb.39=1,6%	-	17,9%	30,8%	51,3%
	2262	Gyn.22=0,9%	4,5%	18,2%	18,2%	59,1%
1 9 5 5	1726	Geb.67=3,9%	1,5%	14,9%	29,9%	53,7%
	2280	Gyn.40=1,8%	-	17,5%	12,5%	70,0%
1 9 5 6	1928	Geb.59=3,1%	-	8,5%	25,5%	66,0%
1 9 5 4 - 5 6	12426	253=2,0%	0,8%	15,8%	24,9%	58,5%

Die Zahl der thromboembolischen Erkrankungen haben scheinbar zugenommen, wie aus Tabelle 1 und 2 hervorgeht. Die Zahl der **Erkrankungen** in der 3-Jahresgruppe 1954 - 1956 (Gyn.+ Geb.= 253) liegen wesentlich höher als die der 3-Jahresgruppe 1947 - 1949 (Gyn. + Geb. = 156).

Bei einem Vergleich der prozentualen Werte, wie sie die Tabellen 1 und 2 liefern, fällt der ausserordentlich geringe Prozentsatz der Todesfälle in den Jahren 1954 - 1956 auf. Die prozentualen Werte (bezogen auf die Gesamterkrankungen) der Todesfälle in der 3-Jahresgruppe 1947 - 1949 stechen davon ab. Auch die Prozentzahlen, die über die Emboliehäufigkeit Auskunft geben, liegen in den Jahren 1954 - 1956 niedriger als in der 3-Jahresgruppe 1947-1949. Ebenfalls tiefer liegt der Prozentsatz der Thrombosen in den letzten 3 Jahren gegenüber der konservativen Jahresgruppe.

Die Werte

über die leichteren thromboembolischen Erkrankungen (Thrombophlebitis) zeigen jedoch in der Jahresgruppe 1954 - 1956 ein Übergewicht gegenüber 1947 - 1949.

Abschließend läßt sich feststellen, daß bei einer Auswahl des Krankengutes an der I. Universitäts-Frauenklinik München erhebliche Schwankungen im Auftreten der thrombotischen Geschehen zu verzeichnen waren. Diese Beobachtung deckt sich mit der von anderen Autoren.

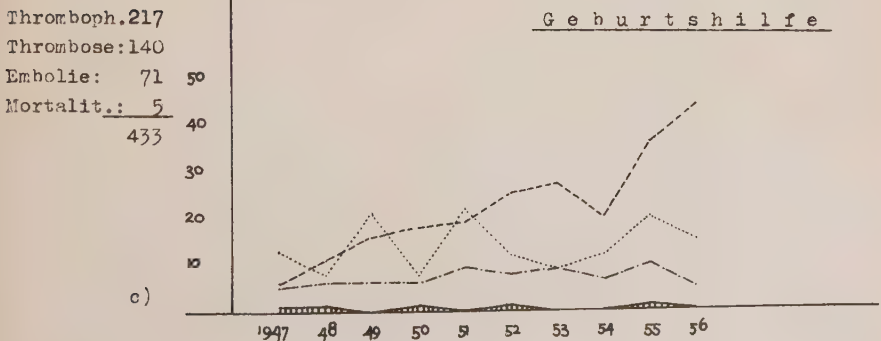
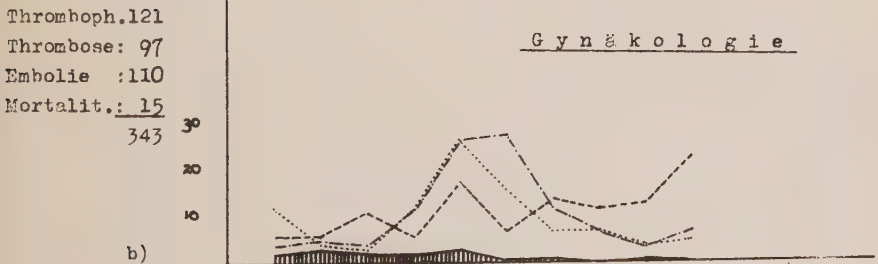
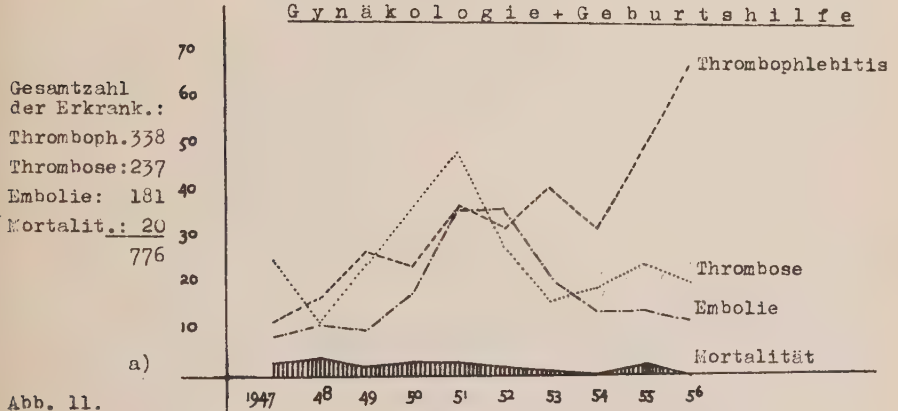
Vergleich zwischen Geburtshilfe und Gynäkologie:

Die Zahl der thromboembolischen Erkrankungen lag sowohl in der 3-Jahresgruppe 1947 - 1949 wie in jener 1954 - 1956 in der Geburtshilfe höher als in der Gynäkologie. Dabei war die Mortalität auf gynäkologischem Sektor wesentlich größer als in der Geburtshilfe: Z.B. lag 1948 eine Mortalität von 16,7% in der Gynäkologie gegenüber 3,8% in der Geburtshilfe vor. Ein ähnliches Verhältnis ergab sich 1955, nämlich 4,5% gegenüber 1,5%. Es traten sowohl in den Jahren 1947-1949 wie in der 3-Jahresgruppe 1954-1956 auf gynäkologischer Seite mehr Embolien auf als auf geburtshilflichem Sektor. Eine Ausnahme allein machte das Jahr 1947, in dem die Geburtshilfe 20% Emboliefälle gegenüber 16,7% in der Gynäkologie aufwies. Die Mehrzahl der Thrombosen lag sowohl 1947-1949 wie auch 1954-1956 auf der Seite der Geburtshilfe. Die Anzahl der leichteren thromboembolischen Krankheiten, der Thrombophlebitiden, war in den beiden 3-Jahresgruppen annähernd gleich, mit einem leichten Übergewicht dieser Erkrankungen in der Gynäkologie gegenüber der Geburtshilfe.

Die Gesamtzahl der Patientinnen lag in den Jahren 1947-1949 in der Geburtshilfe im jährlichen Durchschnitt um 800 höher als in der Gynäkologie. Die 3-Jahresgruppe 1954-1956 zeigt ein leichtes Übergewicht der gynäkologischen Patientinnen gegenüber der Zahl der geburtshilflichen Patientinnen.

Am Schluß dieses Abschnittes läßt sich feststellen, daß die schweren thrombotischen Erkrankungen, besonders mit tödlichem Ausgang, sowohl in den Jahren 1947-1949, wie auch in der Jahresgruppe 1954-1956 mehr auf der Seite der gynäkologischen Patientinnen lagen.

III. Häufigkeit der thromboembolischen Erkrankungen in den Jahren 1947 mit 1956 graphisch dargestellt.



III. Die Abb. 11 gibt Auskunft über die Häufigkeit der thromboembolischen Krankheiten an der I. Frauenklinik der Universität München in den zehn Jahren von 1947 bis 1. Januar 1957.

Es wurde dabei zur Deutlichmachung ein Koordinatensystem verwandt wobei die Abszisse die einzelnen Jahre aufgetragen enthält, während die Ordinate die Anzahl der verschiedenen Krankheiten: Embolie, Thrombose, Thrombophlebitis und die Todesfälle, anzeigt.

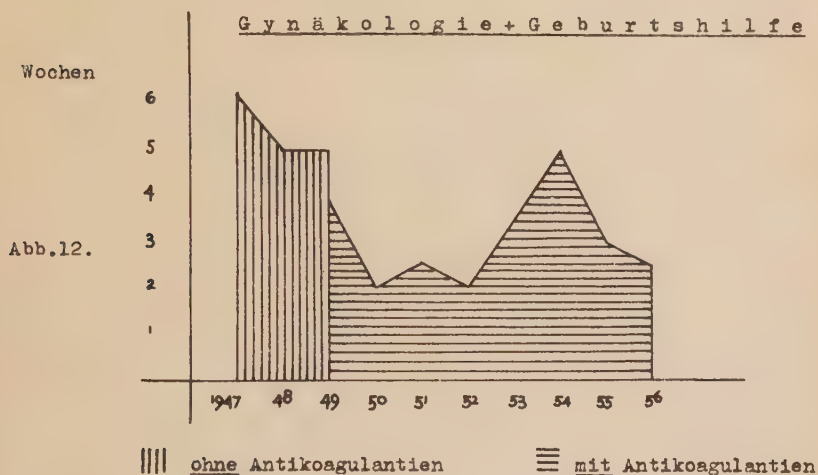
Dabei ergibt sich in der Gesamtkurve - Gynäkologie + Geburtshilfe - ein stufenweises Ansteigen der leichteren thrombotischen Geschehen, der Thrombophlebitiden, mit dem Höhepunkt im Jahre 1956. Die Zahl der Thrombosen und Embolien steigt in den Jahren 1951 und 1952 steil an, und zeigt dann eine fallende Tendenz gegen 1954, 1955 und 1956 zu. Die Mortalität sinkt fast kontinuierlich gegen 1956. Die größte Anzahl der thromboembolischen Fälle wies das Jahr 1951 auf mit insgesamt 125 Erkrankungen. 1951 und 1952 waren ausserdem die Jahre, welche die größte Emboliefrequenz aufwiesen.

Die Kurve 11 b) über die thrombotischen Geschehen auf gynäkologischem Sektor nimmt einen ähnlichen Verlauf wie die Gesamtkurve, jedoch steigt im Gegensatz zu dieser die Emboliefrequenz 1956 wieder leicht an.

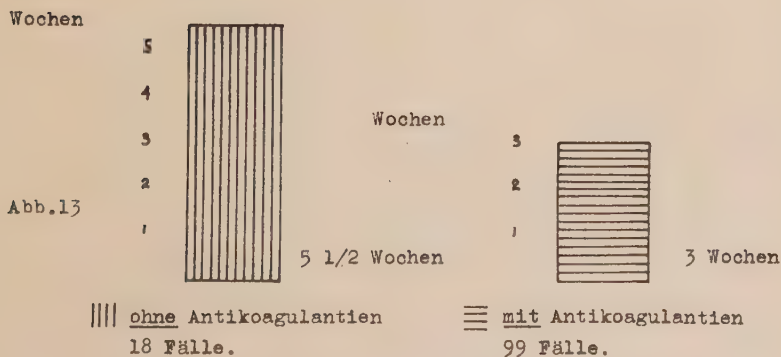
Ein unausgeglichenes Bild gewährt die Kurve 11 c) über die thrombotische Häufigkeit in der Geburtshilfe. Die Anzahl der Thrombophlebitiden steigt zwar wieder ähnlich wie vordem gegen 1956 an. Die Thrombosehäufigkeit zeigt dagegen einen relativ gleichmäßigen Verlauf mit einzelnen Zacken in den Jahren 1949, 1951 u. 1955 nach oben. Die Emboliefrequenz ist ebenfalls regelmäßig mit einem geringen Anstieg gegen 1955 zu. Die Mortalität zeigt geringe, wohl zufallsbedingte Schwankungen.

Zusammenfassend ist über Abb. 11 zu sagen, daß die schweren thrombotischen Erkrankungen an der I. Frauenklinik München zusammen mit den Todesfällen in ihren absoluten Zahlen gegen 1956 deutlich abgenommen haben (besonders gegenüber den Jahren 1950, 1951 u. 1952). Die leichteren Erkrankungen (Thrombophlebitis) nahmen in ihrer Frequenz zu. Dies dürfte wohl keine echte Zunahme sein, sondern eine Folge der Tatsache, daß das Augenmerk viel stärker als früher auf die thromboembolischen Erkrankungen sich richtete.

IV. Jahresdurchschnittliche Behandlungsdauer der schweren thromboembolischen Erkrankungen ohne Antikoagulantien (konservativ) und mit Antikoagulantien.



Gegenüberstellung der mit und ohne Antikoagulantien behandelten schweren thrombotischen Geschehen in ihrer durchschnittlichen Behandlungsdauer während 10 Jahren (1947-1956).



IV. Abb. 12 zeigt einen Überblick über die Behandlungsdauer der schweren thromboembolischen Erkrankungen in den Jahren 1947-1956. Es wurde dabei unterschieden zwischen der durchschnittlichen Behandlungsdauer ohne Antikoagulantien und mit Antikoagulantienverabreichung. Es wurde wieder ein Koordinatensystem verwandt. Auf der Abszisse sind die einzelnen Jahre, auf der Ordinate die Anzahl der Wochen aufgetragen.

Dabei zeigt sich in der Jahresgruppe 1947-1949 (konservative Therapie) eine wesentlich längere Behandlungsdauer der massiven thromboembotischen Geschehen als in den Jahren 1950-1956, wo eine intensive Antikoagulantientherapie betrieben wurde.

Abb. 13 bringt eine Gegenüberstellung der durchschnittlichen Behandlungsdauer von schweren Erkrankungen ohne Antikoagulantien (1947-1949) und mit Antikoagulantien (1950-1956). Es ergab sich, daß die schweren „unbehandelten Fälle“ - es waren im ganzen 18 - eine durchschnittliche Behandlungsdauer von $5 \frac{1}{2}$ Wochen aufwiesen. Die mit Antikoagulantienfälle - es waren 99 - mußten dagegen nur durchschnittlich 3 Wochen behandelt werden. In diesem Zusammenhang erscheint erwähnenswert, daß während der Jahre 1947-1949, also einer Zeit der konservativen Behandlung, 3 schwere Fälle mit Heparin, Thrombocid oder Dicuman behandelt wurden und in der Antikoagulantienära von 1950 bis 1956 drei unbehandelte schwere thrombotische Geschehen auftraten.

V. Abb. 14. Promillezahlen der Mortalität:

Abb. 14 gibt einen Vergleich der Emboliemortalität zur Gesamt mortalität bzw. zur Mortalität auf Grund anderer Ursachen. Es wurden in den Kastenfiguren 14 a) jeweils die Mortalität in den Jahren 1947-1949 (konservative Therapie) und in der Jahresgruppe 1950 - 1956 (Antikoagulantientherapie) zur Darstellung gebracht. Die Patientenzahl betrug in den Jahren 1947-1949: 15 462 und in den 7 Jahren von 1950 mit 1956: 29 266. Die Gesamt mortalität war in den Jahren der konservativen Therapie $3,5\text{‰}$. Davon entfielen auf Embolietod $0,6\text{‰}$, auf Mortalität durch andere Ursachen $2,9\text{‰}$.

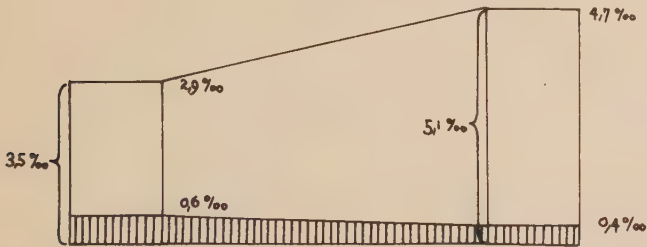
In den Jahren 1950-1956 war eine Gesamt mortalität von $5,1\text{‰}$ in der

V. Gesamt mortalität, Embolien mortalität und andere Mortalität während der Jahre 1947 - 1949 (konservative Therapie) und 1950 - 1956 (Antikoagulantientherapie).

Gynäkologie + Geburtshilfe
Promillesatz der Mortalität.

1947 - 1949

1950 - 1956



Gesamt mortalität 3,5 ‰

Emboliemortalität 0,6 ‰

Übrige Mortalität 2,9 ‰

15462 Patientinnen

Gesamt mortalität 5,1 ‰

Emboliemortalität 0,4 ‰

Übrige Mortalität 4,7 ‰

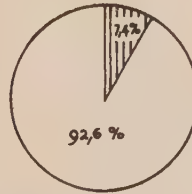
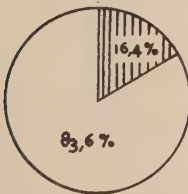
29266 Patientinnen

Abb.14

Prozentsatz der verschiedenen Mortalität.

1947 - 1949

1950 - 1956



Emboliemortalität 16,4%

Übrige Mortalität 83,6%

Gesamt mortalität 100%

Emboliemortalität 7,4%

Übrige Mortalität 92,6%

Gesamt mortalität 100%

b)

Gynäkologie + Geburtshilfe zu verzeichnen. Die Embolienmortalität lag bei 0,4⁰/oo, die übrige Mortalität bei 4,7⁰/oo.

Abb. 14 b) zeigt den prozentualen Anteil der thromboembolischen Mortalität von der Gesamtmortalität (100%). Der Prozentsatz der Embolienmortalität lag in der 3-Jahresgruppe 1947/1949 (konservative Therapie) bei 16,4%, während die übrige Mortalität 83,6% ausmachte.

In der Jahresgruppe 1950/1956 (Antikoagulantientherapie) betrug die Embolienmortalität 7,4%, die übrige Mortalität 92,6%.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Trotz erheblich größerer Gesamtmortalität in den Jahren 1950/1956 gegenüber der Jahresgruppe 1947/1949, nämlich 5,1⁰/oo zu 3,5⁰/oo, sank die Embolienmortalität von 0,6⁰/oo auf 0,4⁰/oo.

Prozentual gesehen lagen in der konservativen Periode 16,4% der Gesamttodesfälle auf thromboembolischen Gebiet, während die 7 Jahre Antikoagulantientherapie von 1950 bis 1956 nur 7,4% der Gesamtmortalität (100%) aufwiesen. Die Embolienmortalität sank also um 9%.

VI. Tabelle über die thromboembolische Anfälligkeit bei Laparatomien und vaginalen Operationen von 1947 - 1956.

Tab. 3

Operationen	Anzahl	Gesamtheit der thromboembol. Krankheiten.		Embolien	
		Fälle	%	Fälle	%
Laparatomien	3649	217	5,9%	75	2,7%
=====					
vag. Operationen insgesamt	9355	151	1,6%	37	0,39%
große vag. Op.	2300	84	3,7%	27	1,12%
kleine vag. Op.	7055	67	0,9%	10	0,14%

Tabelle 3 gewährt eine Uebersicht über das Auftreten der thromboembolischen Erkrankungen bei Laparatomien und vaginalen Operationen während der 10 Jahre von 1947 bis 1. Januar 1957 an der 1. Frauenklinik der Universität München.

Bei 3649 Laparatomien traten 217 thrombotische Geschehen auf, was einem Prozentsatz von 5,9 entspricht. Darunter befanden sich 75 Embolien, was 2,07% gleichkommt.

Unter 9299 vaginalen Operationen (kleine und gresse vaginale Operationen) befanden sich 151 thromboembolische Erkrankungen, in Prozenten ausgedrückt: 1,6. Es traten dabei 37 Embolien auf, die 0,39% gleichkommen.

Von den 9299 vag. Operationen fielen unter gresse Operationen 2300 (vag. Plastik, vag. Sectio usw.). 84 thrombotische Geschehen traten dabei auf = 3,7%. Darunter befanden sich 27 Embolien, die 1,12% entsprechen.

Bei 7055 kleinen vag. Operationen (Abrasio, Perturbationen, Inzisionen usw.) ergaben sich 67 thrombotische Affektionen, in Prozenten: 3,7 . Darunter befanden sich 10 Embolien, was einen Prozentsatz von 0,14 ausmacht.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Bei den Laparatomien lag die absolute Anzahl der thromboembolischen Fälle und ihr prozentuales Verhältnis zur Anzahl der Operationen höher als bei den vaginalen Operationen.

D. Zusammenfassung und Gesamtergebnis.

In der vorliegenden Arbeit wurde nach einer allgemeinen Einleitung erst auf die Physiologie der Blutgerinnung kurz eingegangen. Darauf wurde das Wesen des Thrombus besprochen: Seine Morphologie und Histologie, seine Entstehung und seine Lokalisation. Weiterhin wurden die Einteilungsmöglichkeiten der thromboembolischen Krankheiten angezeigt und die einzelnen Krankheiten als solche definiert. Besonderes Gewicht legte man auf die Therapie und Prophylaxe der thrombotischen Geschehen und auf ihre Entwicklung von der konservativen zur modernen Behandlungsweise. Am Schluss des ersten Teiles dieser Arbeit wurde auf die Therapie und Prophylaxe speziell an der I. Frauenklinik der Universität München in dem Jahrzehnt 1947 - 1956 kurz eingegangen. In den Jahren 1947 - 1949 fand eine ausgesprochen konservative Therapie statt. Prophylaxe wurde keine durchgeführt.

Die Antikoagulantien beherrschten von 1950 an die Behandlung der thromboembolischen Erkrankungen. Marcumar und Elheparin waren die Mittel der Wahl. Prophylaktisch wurden neben physikalischen Massnahmen hauptsächlich Marcumar, Mg-Präparate, Venostasin und Butazolidin angewandt.

Den zweiten Teil nehmen die statistischen Berechnungen und Aufzeichnungen ein. Dabei wurde der prozentualen Aufteilung der thrombotischen Erkrankungen in den einzelnen Jahren von 1947 mit 1956 Wert beigemessen. Bei einem Vergleich zwischen 3 Jahren konservativer Behandlung und einer 3-Jahresgruppe spezifischer Antikoagulantientherapie konnte nachgewiesen werden, dass in der 3-Jahresgruppe der spezifischen Antikoagulantientherapie von 1954 mit 1956 Mortalität, Embolie und Thrombose signifikant gegenüber der konservativen 3-Jahresgruppe 1947 mit 1949 abgenommen haben. Besonders klar kommt dies in den Vergleichswerten über die embolische Mortalität zum Ausdruck, die von 5,3% in den Jahren 1947 - 1949 auf 0,8% 1954 - 1956 gesenkt werden konnte.

In ihrer absoluten Zahl hat die Mortalität gegen 1956 zu kontinuierlich abgenommen. Die absoluten Zahlen über die schweren thrombotischen Erkrankungen ohne letalen Verlauf zeigen eine Verminderung besonders gegenüber den Jahren 1950, 1951 und 1952. Die leichteren Erkrankungen nahmen dagegen stetig in ihrer Frequenz zu. Dies dürfte zum Teil jedenfalls auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen sein.

Es wurde die Dauer der Behandlung bei schweren thrombotischen Prozessen mit und ohne Antikoagulantien verglichen. In den Jahren 1947 - 1949 zeigte sich eine wesentlich längere Behandlungsdauer als in den Jahren 1950 - 1956, wo eine intensive Antikoagulantientherapie betrieben wurde. Die konservative Behandlung beanspruchte durchschnittlich 5½ Wochen zur Ausheilung, während bei der modernen Therapie nur durchschnittlich 3 Wochen benötigt wurden. Anschliessend stellte man die Mortalität bei embolischen Geschehen der Gesamtmortalität und der Mortalität auf Grund anderer Ursachen gegenüber. Auch hier ergab sich eine klare Abnahme der Emboliemortalität in der Antikoagulantien-ära.

Schliesslich wurde die thrombotische Anfälligkeit nach Laparatomien und vaginalen Operationen aufgezeigt. Dabei stellte sich heraus, dass bei den Laparatomien sowohl die absoluten Zahlen der thromboembolischen Erkrankungen als auch ihre Prozentwerte höher lagen als bei den vaginalen Operationen.

Abschliessend lässt sich feststellen:

Die statistische Auswertung des Krankengutes an der I. Frauenklinik der Universität München in dem Jahrzehnt von 1947 mit 1956 ergab einen absolut günstigen Einfluß der spezifischen Antikoagulantientherapie auf die schwere thromboembolische Erkrankung. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich nach Einführung der Antikoagulantien die schweren thrombotischen Affektionen verminderten, dass die Behandlungsdauer dieser Erkrankungen wesentlich verkürzt werden konnte und dass vor allen Dingen die embolische Mortalität gegenüber jener der konservativen Therapie eklatant abgenommen hat.

L i t e r a t u r a n g a b e n :

- 1.) Barker H.W. "Anticoagulant Therapy" Kong. Bd. 683, 1954.
- 2.) Bauer G. "Bericht über 13 Jahre Erfahrungen in der Heparintherapie" - Kong. Bd. 725, 1954.
- 3.) Dam A. Kurse I. and Sondergaard E. Acta physiol. scand. 22, 238, 1951.
- 4.) Dam A., Geill T., Lund E. and Sondergaard E. "Action of some selected Anticoagulants Thrombose and Embolie" Kong.Bd. 212 - 215, 1954.
- 5.) Daubert K. Ber. Detsch.WD-US-Zone, 1952.
- 6.) Feilcke G. "Die Thrombosen und Embolien an der Univ.Frauenklinik Tübingen v.1.1.1940-31.12.1950"- Inaug. Dissertation Univ. Frauenklinik 1952.
- 7.) Feraboli H. "Über die intramuskuläre Verabreichung von Heparinen" - Kong. Bd. 756, 1954.
- 8.) Hackethal K. Klin. Wschr. 27, 315, 1939.
- 9.) Halse Th. "Das postthrombotische Syndrom" 1954.
- 10.) Hamperl H. Lehrbuch der allg. Path. u.d. path. Anatomie S. 73.
- 11.) Heinrich "Wetter und Lungenembolie" Inaug. Dissertation 1953.
- 12.) Hunter R.B. and Walker W. "The effect of Cumarin Anticoagulants on blood. Thromboplastin Generation"-Kong.Bd. 199,1954.
- 13.) v. Kaulla Moderne Thrombosebekämpfung 1946.
- 14.) Kautzsch E. Dtsch.Med.Wschr.81,1846,1956.
- 15.) Köstler H. Med.Klin.51,646,1956.
- 16.) Lehmann J. "Über die Stellung der Antikoagulantien im Rahmen der gesamten Embolie-Prophylaxe"-Kong.Bd.905, 1954.
- 17.) Lehmann J. The Approach to Dicumarol in Sweden Kong.Bd.178,1954.
- 18.) Marbet R.u.A.Winterstein Heparintoleranztest 1953.

- 19.) Marbet R.u.A.Winterstein Faktor VII 1954 u. Prothrombin
Dez. 1954.
- 20.) Marpel Ch.D. and Wright I. "Thromboembolie conditions and
their treatment with Anticoagu-
lants" - Kong.Bd.683,1954.
- 21.) Marx R. "Zum Problem der Bewertungsme-
thoden und Dosierung von Hepa-
rinoiden"-Kong.Bd. 311,1954.
- 22.) Matis P. und Knorr U. "Grundlagen der therapeutischen
und prophyl. massnahmen."-
In "Die thromboemb. Erkrankungen
u. ihre Behandlung.S. 183,142,
1955.
- 23.) Matis u. Naegele Die thromboemb. Erkrankungen u.
ihre Behandlung S.36, 1955 -
Thromboembolie als Krankheit.
- 24.) Merz W.R. Behandlung der Thrombose u.Em-
bolie mit Antikoagulantien.
S.Karger, Basel 1950.
- 25.) Merz W.R. "Der Übergang der Dicumarine
v.Mutter auf Kind durch die
Muttermilch.Kong.Bd.275,1954.
- 26.) Merz W.R. und Th.Koller " Praktische Durchführung der
antikoagul.Therapie."-Kong.Bd.
735,1954.
- 27.) Naegeli Th. u. Matis P. Ergeb. der Chirurgie u. Ortho-
pädie 38,1,1953.
- 28.) Pasero G. "Influence des vitamines du
groupe P sur l'action des anti-
coagulants" Kong.Bd. 360,194,
1954.
- 29.) Runge H.und Hartert I. "Gezielte Prophylaxe der Throm-
boembolie"-Kong.Bd. 915,1954.
"Meth. und Ergeb.der Therapie
thromboemb.Ereignisse in Geburts-
hilfe u. Gynäkologie."Kong.Bd.
726,1954.
- 30.) Roth V. Erfahrungen mit Mg in der Throm-
boembolieprophylaxe. Zentr.Bl.
für Gynäkologie, 79.Jahrg.
- 31.) Schmid H.H. "Thromboembolieverhütung nach
gyn. Operationen".-Kong.Bd.886.
- 32.) Sigg K. "Behandlung der Thrombose mit
Butazolidin"Kong.Bd.656,1954.
- 33.) Tsamboulas N.u.Krikelis I. "Klin.Beobachtungen über die
Ergeb.der Antikoagul.-Ther."-
Kong.Bd.731, 1954.
- 34.) Wright I.S. Circulation 5,161,1952.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent
Dr. B r e i t n e r herzlich für die Problem-
stellung, die Anregungen und die freundliche Hil-
fe bei der Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. von H e r t l e i n,
der mir stets mit freundlichen Ratschlägen zur
Seite stand.

=====

Lebenslauf:

Am 26.10.1933 wurde ich als Sohn des Bundesbahnoberinspektors Julius Fischer und seiner Ehefrau Maria Rosa, geb. Held, in Recklinghausen/Westf. geboren. 1938 wurde mein Vater von seiner Dienststelle nach München versetzt. Dort besuchte ich vom Herbst 1940 bis zum Frühjahr 1943 die Volksschule. Die Kriegsjahre von 1943 bis 1945 verbrachten meine Mutter, meine 2 Geschwister und ich in Rottenburg a/Neckar. Dort bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Oberschule.

Nach München zurückgekehrt, trat ich am 12.12.1945 in die 2.Klasse des Alten Realgymnasiums an der Siegfriedstraße ein. Am 14.6.1953 bestand ich die Reifeprüfung an derselben Schule.

Im Herbst 1953 schrieb ich mich an der Ludwig - Maximilians-Universität in München für das medizinische Studium ein. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im März 1956 an der Münchner Universität ab. Die folgenden 2 klinischen Semester studierte ich auch in München, während ich das Sommersemester 1957 in Freiburg i/Brsg. verbrachte. Im Herbst 1957 immatrikulierte ich mich wieder an der Münchner Universität, an welcher ich am 2.6.1959 mein Staatsexamen beendete.

Wolfram Fischer.

=====

